ACADÉMIE DE PARIS V — UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

154

ANNÉE 1972 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean RAUST
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne des Hôpitaux de Caen
Né le 18 décembre 1944, à Loches (37)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE D'ELEVEURS D'OISEAUX ASSOCIEE A UNE ASPERGILLOSE

Président : M. KREIS, Professeur

PARIS — 1972

ACADÉMIE DE PARIS V — UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES
FACULTÉ DE MÉDECINE — COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1972 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean RAUST
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Interne des Hôpitaux de Caen
Né le 18 décembre 1944, à Loches (37)

Présentée et soutenue publiquement le 197

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE D'ELEVEURS D'OISEAUX ASSOCIEE A UNE ASPERGILLOSE

Président : M. KREIS, Professeur

PARIS — 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FAMILLE

Toute ma reconnaissance et toute mon affection

A MONSIEUR LE PROFESSEUR KREIS

Qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.
Qu'il veuille bien trouver ici
le témoignage de mon profond
respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMENAGER
CHU de CAEN

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a permis de
reprendre son observation.
Qu'il soit assuré de notre respect
et de notre reconnaissance.

AU PROFESSEUR DOBY et au

PROFESSEUR AGREGE RAULT

C.H.U. de RENNES

Qui m'ont aidé de leurs précieux conseils.
Qu'ils trouvent l'expression de notre respect et de nos remerciements.

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur REDON

Monsieur le Professeur OFFRET

Monsieur le Professeur BARIETY (in mémoriam)

Monsieur le Professeur LAMBLING

Monsieur le Professeur MOREAU

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Monsieur le Professeur LEPAGE

A MES MAITRES D'INTERNAT

Monsieur le Professeur PORIN (in mémoriam)

Monsieur le Professeur LEMENAGER

Cette thèse sera divisée en quatre chapitres :

- au cours du premier chapitre nous reprendrons l'observation du Professeur LEMENAGER
- le deuxième sera consacré à la Maladie des éleveurs d'oiseaux.
- le troisième traitera de l'aspergillose pulmonaire.
- enfin le quatrième chapitre sera réservé au commentaires.

Ier CHAPITRE

OBSERVATION

Madame L..... Louise, 68 ans, est hospitalisée le 24 Septembre I97I, pour une dyspnée progressive depuis 2 ans.

Cette malade qui aurait fait des bronchites hivernales fréquentes depuis l'enfance, a ressenti depuis ces dernières années, une dyspnée de plus en plus accentuée et a présenté un amaigrissement sensible.

I - Examens cliniques et paracliniques :

L'examen révèle : une insuffisance tricuspidienne avec sub-ictère, turgescence jugulaire, hépatalgie, expansion systolique du foie, oedème des membres inférieurs, souffle 4/I0 d'insuffisance tricuspidienne, éclat de B2 au foyer pulmonaire, galop de sommation, cyanose accentuée, hippocratisme digital, T.A. I2/8, rales sous crépitants aux deux bases.

a) dans le service de Cardiologie :

- la numération formule sanguine ne montre pas d'hyper éosinophilie,
- la radiographie pulmonaire du 25.9.7I révèle une image réticulo-nodulaire prédominant aux bases. Coeur augmenté

de volume V2 (rapport I6/25) débort droit, AP un peu large.

- le scintigramme confirme la cardiomégalie et un léger défaut de vascularisation des bases plus accentué à gauche.
- l'électro-cardiogramme du 25.9.7I, montre la présence d'une tachycardie sinusale, une hypertrophie auriculaire droite, un axe de QRS à + I20, un bloc incomplet droit avec aspect rSr' en V1, pas de croissance de r de V1 à V3; une onde T négative de V1 à V4, une onde S en V5, V6,
- le jugulogramme : montre une fuite tricuspidienne,
- le cathétérisme droit donne les résultats suivants :

I8.I.I972 - CATHETERISME DROIT -

	Pressions instant.	Moyenne	Normale
OREILLETTE DROITE	I2/5	I0	-2 à + 5
VENTRICULE DROIT	75/I0	I5	7 à 9
ARTERE PULMONAIRE	75/40	52	I3 à I8
CAPILLAIRE PULMONAIRE	9/I	5	4 à I2

SON INTRACARDIAQUE

petit souffle protosystolique dans l'A.P.

souffle protodiastolique de 0,5 mm Hg dans la chambre de chasse du VD

gros souffle holosystolique de 3 mm Hg sur la tricuspide

CONCLUSIONS (De PRUDHOMMEAUX)

HYPERTENSION PULMONAIRE d'origine précapillaire avec I.V.D., grosse insuffisance tricuspidienne et petite insuffisance pulmonaire fonctionnelle.

b) dans le service de Pneumologie :

1 - Exploration fonctionnelle respiratoire

le I2 Octobre I97I, révèle une importante insuffisance respiratoire de type restrictif avec important trouble de la diffusion.

EXPLORATION FONCTIONNELLE PULMONAIRE

	Normalement	Trouvé
CV	2.200 ml	I.020 ml
CV x I00 / CV théorique	I00 %	46,3 %
VEMS	I.630 ml	740 ml
VEMS / CV	74 %	72,5 %
VR	855 ml	I.475 ml
VR / CT	30 %	59 %

ETUDE DE LA DIFFUSION ALVEOLO-CAPILLAIRE

(Normale : I5 à 35 ml Co/minute / mm Hg)

DCO = 5 ml

DCO / V = 0,48

DCO / m2 = 3,7 ml

DCO théorique chez cette malade = I8,6 ml

L'étude des gaz du sang montre une désaturation oxyhémoglobinée avec hypocapnie.

- GAZ DU SANG -

	Normalement	Sujet
Saturation oxyhémoglobinée du sang artériel.	94 à 97%	75,5 %
Pression partielle artérielle de C02 en mm Hg (PaCo2).....	36 - 42	32
PH du plasma artériel	7,39-7,43	7,45
Contenu en C02 du plasma artériel en vol.%.	55 - 57	50

2 - Recherches étiologiques

x le test à la sueur après stimulation par la Fisostine est normal (CI = 5 mEq/l)

x l'électrophorèse sérique donne les résultats suivants:

- protéines totales = 77 g
- albumine = 6I %
- 1 globuline = 2 %
- 2 " = 7 %
- " = 11 %
- " = 19 %

x le dosage de l'alpha 1 antitrypsine sérique : 300 mg

x la recherche de BK par culture après tubage, négative au terme d'un délai qui comportera deux mois d'un traitement d'épreuve par l'I.N.H. : l'Ethambutol, la Streptomycine, sans modification de l'image radiographique.

II - L'interrogatoire :

Celui-ci permet de savoir que la malade a travaillé 4 ans chez un grainetier (I948-I952) et surtout qu'elle possède depuis I0 ans une colombe et depuis 2 ans un canari mais elle n'a jamais pratiqué l'élevage, ni de poule, ni de canard, ni de dindon, ni de perruche.

Elle n'est séparée de sa colombe que depuis sa première hospitalisation en Septembre 7I.

Elle n'a jamais présenté d'accès de dyspnée paroxystique avec sibilances, ni de bronchite avec expectoration de moules bronchiques.

Les examens sont alors orientés vers la recherche d'une pneumopathie allergique extrinsèque.

III - Etude immunologique :

a) Recherche immunologique des anticorps spécifiques :

Compte-tenu des renseignements fournis par l'interrogatoire, la recherche immunologique d'une part de "poumon de fermier", d'autre part de "poumon d'éleveur d'oiseaux", est effectuée au laboratoire de parasitologie, mycologie et immunologie parasitaire du C.H.U. de Rennes (Pr. DOBY).

Sont utilisées dans ce but, les réactions de double diffusion en gélose (Ouchterlony et immuno-électrophorèse).

Pour la recherche du "poumon de fermier" les antigènes utilisés sont des extraits de culture d'actinomycètes isolés du foin moisi. Ces germes sont thermophiles. Ils se développent grâce à l'élévation considérable de la température du foin lorsque celui-ci, engrangé humide, fermente; leur optimum thermique de culture en laboratoire se situe aux environs de 50° C.

Avec ces antigènes le sérum des malades révèle habituellement de 1 à 4 arcs de précipitation insolubles (exceptionnellement jusqu'à 10) (DOBY et BOISSEAU-LEBREUIL, 1971).

Il ne semble pas y avoir de parallélisme obligatoire entre l'importance des signes cliniques et le nombre et l'intensité des arcs observés.

Le sérum de notre malade est opposé en Ouchterlony et en immuno-électrophorèse à des antigènes Micropolyspora faeni et Micromonosporavulgaris. Ces deux réactions sont totalement négatives.

Le diagnostic de maladie d'éleveurs d'oiseaux ayant été également évoqué, le sérum de la malade est opposé aux antigènes "oiseaux" suivants :

. sérums de dindon, poulet, canard, pigeon, perruche et déjections de pigeon et perruche.

Ces réactions révèlent 3 arcs avec le sérum de pigeon, 2 arcs avec le sérum de perruche et un arc avec tous les autres antigènes testés.

De plus, dans le laboratoire précité, pour toutes demandes de diagnostic de "poumon de fermier", en plus des deux antigènes classiques précédents, sont systématiquement testés des antigènes correspondant à plusieurs espèces d'Aspergillus.

Il semble en effet, selon les observations faites dans ce laboratoire, que des phénomènes de polysensibilisation à divers Aspergillus puissent être à l'origine de syndromes de type "poumon de fermier".

Le sérum de notre malade est donc opposé, toujours en double diffusion, mais en agarose, à des antigènes Aspergillus fumigatus, Aspergillus effusus, Aspergillus flavus et Aspergillus Nidulans.

A notre grand étonnement, une réaction positive (5 arcs insolubles) est obtenue avec le seul antigène Aspergillus Fumigatus.

Par ailleurs, la réaction chymotrypsine est positive.

Le 28.2.72, soit près de 4 mois après la première série d'examens immunologiques, les mêmes réactions ne révèlent plus qu'un seul arc insoluble avec les divers antigènes "oiseaux" mais encore 4 arcs, faibles mais nets, avec l'antigène Aspergillus Fumigatus.

b) Tests in Vitro :

- le test de transformation lymphoblastique en présence d'antigène d'Aspergillus Fumigatus à I/I00ème et du sérum de pigeon à I/I00ème a été négatif,
- le dosage des immunoglobulines sériques a révélé un excès des IgA (8,60) et des IgG (23) et un taux d'IgM normal :

DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES

IgA		8,60	Normale = 2,8 ± 1,20
IgM	N	I,00	" = 0,8 ± 0,30
IgG		23	" = 9 ± 3

- le dosage par immunodiffusion de la fraction C'3 du complément arévélé un taux à la limite inférieure de la normale (I20 mg/I00 ml).

DOSAGE DU COMPLEMENT C'3 PAR IMMUNODIFFUSION

I20 mg/I00 ml

(Normale = I45 ± 22)

c) Test in Vivo :

- une I.D. réaction au I/I00ème pour Aspergillus Fumigatus donne une réponse locale précoce effacée 24 heures plus tard avec cependant un prurit local à la 72ème heure.
- un test de broncho-provocation par Aspergillus Fumigatus donnant un abaissement du V E M S de I0,5 %.
- une I.D. réaction au I/I00ème par sérum de pigeon donne une réponse locale précoce effacée 24 heures après, mais accompagnée dès la 8ème heure d'une dyspnée qui atteint son maximum à la I8ème heure et persiste malgré une injection I.V. de Soludécadron.
- le test de broncho-provocation par le sérum de pigeon a été différé en raison de cette vive réaction locale.

IV - Etude mycologique :

Enfin, la recherche de l'Aspergillus Fumigatus dans les expectorations à diverses reprises a été négative (épreuve de filamentation en sérum pour Candida Albicans et Candida Tropicalis positive).

Mais une colonie d'Aspergillus Fumigatus a été obtenue à partir d'un prélèvement branchoscopique le 30.2.71.

Compte-tenu, toutefois, de la fréquence de la présence de spores, simplement inhalées, d'Aspergillus Fumigatus dans l'arbre trachéo-bronchique, ce résultat positif ne peut être considéré comme la preuve d'une anthentique aspergillose.

°

° °

IIème CHAPITRE

LA MALADIE DES ELEVEURS D'OISEAUX

Introduction :

La maladie des éleveurs d'oiseaux est une affection rare qui fait partie du groupe des pneumopathies interstitielles immunologiques dues à l'inhalation d'antigènes organiques dont les autres exemples connus sont :

- le Poumon de Fermier,
- la maladie des écorceurs d'érables,
- la maladie des éleveurs de champignons,
- la Bagassose,
- la pneumopathie des sujets inhalant de la poudre de lobe postérieur d'hypophyse.

Dans le cas de la maladie des éleveurs d'oiseaux l'inhalation d'un antigène organique (poussière de déjections ou de sang de pigeons, de perruches, voire de gallinacés) entraine la production d'anticorps sériques circulants. Les manifestations pathologiques observées semblent devoir être rapportées aux conséquences du conflit antigène-anticorps.

Historique :

C'est habituellement à REED, SOSMAN et BARBEE (70) que l'on attribue en I965 la première description clinique de l'affection.

En fait, il faut souligner que PLESSNER (67) avait en I960 parlé d'une "fièvre des canards" qui survenait chez les trieurs de plumes de canards et se traduisait par l'apparition d'un syndrome fébrile et dyspnéique accompagné de toux survenant 3 à 4 heures après le plumage. Le caractère immunologique probable de cette affection n'a pas été démontré.

Il est cependant raisonnable de penser que cette "fièvre des canards" entre également dans le cadre des pneumopathies à précipitines.

A partir de I965, date des travaux initiaux de REED et collaborateurs, des publications anglo-saxonnes vont apparaitre dans la littérature. Les plus importantes sont certainement celles de BARBORIAK, SOSMAN et REED (5) qui étudient l'affection sur le plan immunologique.

Les travaux de PEPYS (63-64-65) qui, en I966, propose le terme de : "poumon des éleveurs d'oiseaux" à la nouvelle pneumopathie interstitielle de nature immunologique décrite par REED en I965. De plus, au cours de cette publication, il montre que d'autres oiseaux que les pigeons, tels les perruches, voire même les gallinacés, peuvent être responsables de la maladie des éléveurs d'oiseaux.

En I967 et I968, des publications sont faites par FINK, BARBORIAK et SOSMAN (29-30-3I).

La première observation française est due à MOLINA (53), observation présentée à la Société française de pathologie respiratoire le 9 Mars I969.

Peu de temps après, le 2I Mars I969 DECROIX, BENOIT et FELDMAN (20) présentent une observation de "maladie des éléveurs d'oiseaux" à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

A partir de cette date les observations françaises vont se multiplier :

- DUCHET-SUCHAUX en I969 (25),
- GALY dans la thèse d'ABID BALMES,
- en I970, JULIEN-MARIE, PERELMAN (45) et collaborateurs publient la lère observation française chez l'enfant alors que 7 autres observations avaient été observées dans les pays anglo-saxons depuis la découverte de la maladie; 5 cas de STIEHM en I969 (78).
- CHAPTAL et coll. (I5) publient en I970 une observation chez un jeune garçon de I2 ans.
- VIDAL et coll. (8I) une observation chez l'enfant en I970,
- BACH et coll. (2) 2 observations chez l'enfant en I970,
- FRUIT J. - WALBAUM S. en I97I, (34) il faut noter l'importante publication lilloise d'ordre épidémiologique et immunologique faite à partir de 25 observations de la "maladie des éleveurs d'oiseaux"
- enfin BALMES et coll. (4) publient en I97I 3 observations de "maladie des éleveurs d'oiseaux".

Circonstances étiologiques :

La maladie semble plus fréquente chez la femme :

. I7 femmes, 8 hommes pour le travail lillois (34),
. 5 femmes pour le travail de MOLINA (56),
. 2 femmes " " " de DECROIX (20),
. 2 femmes pour 3 observations (BALMES et coll. (4),
. 3 hommes pour l'observation initiale de REED (70),

etc...

L'âge est très variable :

. 7 à 69 ans pour les observations lilloises,
. 27 à 62 ans pour MOLINA et un enfant de 11 ans,
. I3 et 7 ans I/2 pour l'observation de BACH,
. I2 ans pour l'observation de CHAPTAL et JULIEN-MARIE,
. 50 et 5I ans pour celle de DECROIX (20).

etc...

La durée d'exposition nécessaire à la sensibilisation est également très variable. Elle est très rarement inférieure à 1 an et ne semble pas supérieure à 40 ans. Tous les chiffres s'échelonnent entre ces 2 dates (4 mois à 40 ans).

Il ne semble pas exister de corrélation entre la durée d'exposition et le caractère aigu, sub-aigu ou chronique de la maladie.

D'autre part, 1 seul oiseau peut suffire à déterminer l'apparition de la maladie. Le nombre semblerait influencer la gravité de la pneumopathie ne serait-ce qu'en raison de la

multiplicité des antigènes inhalés. LES oiseaux responsables de l'affection sont le plus souvent les pigeons, les tourterelles et les perruches; les poulets, les canards ou les dindes seraient très rarement en cause.

Les sujets exposés sont les sujets en contact avec les oiseaux, soit professionnellement (marchands de volailles, fermières, éleveurs) soit par agrément.

Le nettoyage des cages ou des volières semblent particulièrement nocif en raison de l'inhalation des antigènes que contient la poussière formée par la dessication des excréments et du sang des oiseaux. En effet des gouttelettes de sang peuvent provenir de la base de la plume lorsqu'elle se détache soit par mue soit accidentellement.

La contamination pourrait également se faire indirectement par l'intermédiaire de personnes en contact avec les oiseaux, EYCKMANN (28).

Pour PEPYS un certain nombre de facteurs pourrait influencer la survenue de la maladie :

. la nature des poussières inhalées ainsi que leur taille joueraient un certain rôle, déterminant notamment la pénétration au niveau des alvéoles pulmonaires. De plus la teneur en antigène protéique des déjections peut varier suivant l'alimentation et serait d'autant plus importante que l'alimentation est plus grossière;

. les conditions d'exposition auraient un rôle prédominant;

x une exposition régulière entrainerait une forme insidieuse (c'est le cas chez les éleveurs ou les amateurs de perruches)

x une exposition massive et intermittente entraine la survenue brutale de symptômes quelques heures après;

. enfin la réactivité immunologique du sujet exposé est fondamentale. Les alvéolites allergiques extrinsèques se développent chez les sujets considérés comme non atopique c'est-à-dire, chez des sujets faisant des précipitines plutôt que des réagines.

Etude clinique :

On distingue schématiquement 3 formes cliniques :

- une forme aigue,
- une forme sub-aigue,
- une forme chronique.

- La forme aigue

C'est la forme la plus fréquente, elle est marquée par l'apparition brutale, 4 à 6 heures après le contact avec les oiseaux, d'un syndrome fébrile avec malaises, toux, dyspnée et myalgies. Ces symptômes disparaissent spontanément en quelques heures (I2 à I8 heures en moyenne) mais sont susceptibles de réapparaitre à l'occasion d'une nouvelle exposition.

De plus, on note parfois une altération de l'état général surtout marquée par un amaigrissement important apparu déjà depuis quelque temps.

L'examen clinique au cours d'une crise permettrait de noter la présence de râles crépitants ou de sous crépitants aux deux bases, parfois une cyanose des lèvres et des extrêmités. D'autres symptômes ont été observés : bronchorrhée purulante ou hémoptysie à répétitions BALMES (4).

L'examen radiologique est parfois normal mais montre souvent un aspect réticulo-micro ou macro-nodulaire qui régresse habituellement entre les crises.

L'atteinte parenchymateuse est habituellement diffuse et grossièrement symétrique. Elle prédomine aux parties moyennes et inférieures des champs pulmonaires. Une image bulleuse a été observée.

La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et hyper-éosinophilie inconstante.

La vitesse de sédimentation est accélérée, il existe souvent une hyper-globulinémie.

Les explorations fonctionnelles respiratoires montrent un syndrôme restrictif, une hypoxie sans hypercapnie et des troubles de la diffusion alvéolo-capillaire.

Il existe d'autre part des troubles de la perfusion pulmonaire décelés par sintigraphies. On note des zones d'hypo-fixation dans les champs pulmonaires.

L'évolution est spontanément régressive, de simples mesures d'éviction permettent d'éviter une récidive.

- La forme sub-aigue

Elle est moins fréquente.

Elle est caractérisée par l'absence de résolution complète entre les crises.

Elle évolue progressivement vers l'insuffisance respiratoire chronique.

Elle débute habituellement par un ou plusieurs accès aigus typiques ou atténués mais la toux persiste, entre les crises ainsi que la dyspnée.

A l'occasion de chaque nouveau contact avec le facteur déclanchant, la symptomatologie se trouve majorée.

Le retour à la normale, lorsqu'il a lieu ne se fait que très progressivement et à condition de supprimer définitivement tout contact avec l'allergène responsable.

Les signes radiologiques, biologiques et l'exploration fonctionnelle respiratoire, donnent les mêmes résultats que dans la forme précédente.

Il faut souligner l'importance et la fréquence de l'altération de l'état général qui accompagne ces formes. En particulier des pertes de poids de 5 à I0 kgs sont rapportées par les différents auteurs.

- La forme chronique

C'est la forme la plus rare :

. 1 cas sur I2 pour FINK (29-30-3I)

. 6 cas pour PEPYS et HARGREAVE (42)

. 1 cas sur 6 pour MOLINA (56).

C'est la forme la plus grave car l'éviction de l'allergène causal n'entraine qu'une régression, incomplète de la symptomatologie habituelle.

Elle réalise une fibrose interstitielle diffuse, pratiquement irréversible même sous corticothérapie.

Sur le plan clinique, elle est marquée par l'apparition progressive d'une dyspnée d'effort qui résume pratiquement toute la symptomatologie.

L'interrogatoire permet parfois de trouver dans le passé des accidents aigus. Parfois la maladie débute directement de façon chronique.

Les signes radiologiques peuvent manquer mais le plus souvent, il apparait des opacités réticulo-nodulaires bilatérales et diffuses.

L'exploration fonctionnelle montre un syndrôme ventilatoire restrictif, un bloc alvéolo-capillaire avec hypoxie sans hyper-capnie et des troubles de la diffusion.

La scintigraphie pulmonaire montre une hypofixation répartie irrégulièrement.

Il faut souligner que la dyspnée d'effort qui résume la symptomatologie de la forme chronique est un signe qui associé à une altération de l'état général est très évocateur de l'affection.

Histologie :

L'étude histologique a été faite par différents auteurs au cours de biopsies pulmonaires chirurgicales. UNGER et coll. (80), FINK et coll. (29-30-3I), EYCKMANS (28), DECROIX et coll. (8 et 20), MEIGER et coll. (49).

La maladie des éleveurs d'oiseaux réalise une pneumopathie interstitielle et alvéolaire.

- Les formes aigues

Les formes aigus réalisent une pneumonie interstitielle modérée.

Les septa-alvéolaires sont épaissis par des amas de cellules mononucléaires composées de lymphocytes, d'hystiocytes, de plasmocytes qui peuvent se grouper en de véritables granulomes. De multiples alvéoles contiennent des hystiocytes spumeux qui sont de grande valeur diagnostic.

- Les formes sub-aigues

Elles présentent un aspect un peu différent.

L'aspect granulomateux semble plus fréquent. Les cellules spumeuses sont habituellement absentes surtout les lumières alvéolaires sont envahies par une infiltration cellulaire comportant notamment des cellules géantes multi-nuclées.

La fibrose est minimale et le tissu musculaire n'est pas augmenté dans l'interstitium.

Par immuno-fluorescence on a trouvé le long des capillaires alvéolaires et des vaisseaux une augmentation des IgG, du complément et du fibrinogène.

- Les formes chroniques

L'aspect est voisin de celui des formes sub-aigues mais l'infiltration intra-alvéolaire est plus fréquente et comporte de nombreuses cellules géantes multi-nuclées.

Il peut exister une fibrose interstitielle qui est souvent discrète et le tissu musculaire n'est pas augmenté dans l'interstitium.

De plus, il n'y a pas de formations micro-kystiques.

- Microscopie électronique

DECROIX et coll. (8 et 20), BALMES et coll. (4).

L'observation au microscope électronique a permis de noter la présence de macrophages, de cellules épithelioides et de cellules géantes multi-nuclées. La quantité des cellules géantes et épithelioides est faible par rapport au nombre des macrophages.

Il existe dans certains cas une atteinte des capillaires (fénestration, parfois hiatus de l'endothelium) qui oriente vers un phénomène intra-vasculaire d'hyper-sensibilité de type ARTHUS (III).

Diagnostic immunologique :

L'étude immunologique est schématiquement divisée en trois séries de tests :

. des tests cutanés,

. des tests inhalatoires,

. ds tests sérologiques.

Préparation des antigènes :

MOLINA, AIACHE et coll. (53).

Sont utilisés les déjections, les plumes, le sérum et les oeufs de pigeons selon la technique de PEPYS.

. les déjections et les plumes subissent un dégraissage d'une nuit par l'éther puis après séchage, une macération dans le liquide de COCA pendant huit jours. La solution, filtrée sur "SEITZ" est ensuite dialysée puis lyophilisée.
Pour les tests in vivo, les concentrations utilisées varient de 0,1 % à 1 % .
Pour les tests in vitro, la concentration est de l'ordre de 100 mg par ml.
Pour la plupart des auteurs les plumes ne constituent pas un antigène valable car elles sont habituellement souillées par les déjections.

. le sérum est obtenu directement à partir de sang prélevé à la veine de l'aile. Il est utilisé soit dilué (tests d'inhalation), soit non dilué (tests cutanés et sérologiques).

. Oeufs : les extraits de jaunes d'oeufs sont obtenus de la même façon que les extraits de plumes et de déjections.

Par contre, le blanc d'oeuf est mélangé directement à la solution de GOCA avant d'être dialysé puis lyophilisé.

. Les tests cutanés

Ils sont pratiqués en intradermique à l'aide d'extrait de déjections ou de sérum de pigeons.

Les réactions sont en général positives. Il apparait 2 types de réactions :

- x d'une part une réaction immédiate au bout de 20 mn, transitoire à type d'érythème
- x d'autre part une réaction semi-retardée de 4 à 6 heures réalisant une papule de 20 à 300 mm de diamètre disparaissant en 48 heures.

Ces tests peuvent être négatifs ou disparaitre lorsque le sujet n'a plus de contact antigénique pendant plusieurs années (FINK).

Selon PEPYS la négativité des tests serait due à l'utilisation de sérum dilué ou à une corticothérapie prolongée.

Les réactions semi-tardives sont des réactions de type ARTHUS (III).

Les biopsies des lésions cutanées secondaires à l'injection de sérum de pigeons chez des sujets présentant la maladie ont montré une atteinte vasculaire et une thrombose typique du phénomène d'ARTHUS.

. Les tests d'inhalation

Ce sont des tests de provocation par inhalation d'extraits antigéniques dilués au $\frac{1}{10}$ ou au $\frac{1}{20}$ (extraits de plumes, de déjections ou de sérum de pigeons. Le sérum est obtenu directement à partir de sang prélevé à la veine de l'aile).

Ces tests sont spécifiques car ils reproduisent expérimentalement les phénomènes cliniques.

En effet 4 à 5 heures après le test apparait un syndrôme fébrile accompagné de toux, de dyspnée et de chutes de la D L C O par conséquent réalisant une crise typique.

Ces tests se sont toujours révélés positifs chez les sujets atteints de formes aigues de l'affection.

De plus comme dans la forme typique la symptomatologie clinique, biologique, radiologique et fonctionnelle disparait en 24 à 48 heures.

Les tests ont été négatifs sur des sujets témoins, cependant REED avait observé chez les sujets sains une réaction fébrile qu'il a rattaché à l'existence dans les préparations antigéniques, d'endotoxines bactériennes.

Pour PEPYS elle pourrait être liée à l'utilisation de sérum non dilué.

. Les tests sérologiques

Les méthodes habituellement utilisées sont de 2 types :

. immuno-diffusion ou méthode de double diffusion en gélose (selon la technique d'OUTCHERLONY),

. immuno-électrophorèse, soit selon la technique de GRABAR et WILLIAMS sur des plaques 9 X I2 d'agar à 1,5 % contenant un tampon véronal à pH 8,2, soit selon la technique décrite par PEPYS pour le diagnostic du "Poumon de Fermier" : I0, 5 ml de gel d'agar à 1 g pour I00 ml de tampon véronal sodé pH 8,75, f. i : 0,025 mA sont coulées sur une lame de verre carrée (80 x 80 mm).

Le réservoir d'antigènes (fente de 5 mm x 1 mm) perpendiculaire à la fente qui contiendra le sérum est distant de 5 mm de cette fente et distant de 33 mm du pôle cathodique.

La diluation d'antigènes "déjections" est de 30 mg pour 1 ml de tampon.

Le sérum d'oiseaux est utilisé dilué au 1/10 et à des concentrations différentes.

La migration électrophorétique des antigènes s'effectue pendant 75 minutes sous une différence de potentiel de 2,5 V/cm.

Les sérums des malades étudiés sont utilisés purs.

La révélation des systèmes précipitants se fait en 48 heures. Les lames sont ensuite lavées pendant 4 jours à 4° C dans du sérum physiologique tamponné, déminéralisées 4 à 5 fois au papier Whatman n° I, puis colorées à l'amidoschwarz.

Cette dernière méthode est utilisée à Lille par FRUIT, WALBAUM, VERNES et BIGUET (34).

En dehors des méthodes classiques d'immuno-diffusion et d'immuno-électrophorèse BACH et coll. (2) utilisent :

- x le test des rosettes,
- x le test d'hémagglutination,
- x le test de migrations des leucocytes,
- x et les cultures de lymphocytes.

Résultats des tests sérologiques

Chez les sujets exposés, on observe habituellement de nombreux arcs de précipitation en immuno-diffusion.

Le nombre des systèmes précipitants varie entre 2 et 9 et se situe habituellement entre 3 et 4.

Les réactions les plus importantes sont observées avec les antigènes provenant de l'oiseau avec lequel le malade était en contact.

Les réactions croisées avec les sérums de divers oiseaux appartenant à des familles différentes sont assez fréquentes. Elles se rencontrent surtout entre pigeons et perruches; elles sont plus rarement observées entre pigeons ou perruches et canards ou poules.

D'autre part, il peut exister des réactions croisées entre divers antigènes car des précipitines vis à vis de Micropolyspora faeni, d'Aspergillus Fumigatus, des extraits de Bagasse et de champignons ont été trouvés dans le sérum de sujets présentant la maladie des éleveurs d'oiseaux.

Il semble donc exister une communauté antigénique entre les antigènes aviaires et certains actinomycètes thermophiles bien que dans certains cas la présence de précipitines contre ces divers antigènes puisse correspondre à une polysensibilisation et non pas à l'existence de communautés antigéniques fortuites.

PEPYS et HARGREAVE étudient les résultats de I2 malades comparés à ceux de I00 sujets témoins non-exposés et de 35 éleveurs asymptomatiques. Aucun des sujets témoins ne présentaient de précipitines. Par contre, des précipitines ont été observées chez les éleveurs d'oiseaux asymptomatiques mais dans ces cas les réactions sembleraient plus faibles.

Chez les malades PEPYS pense que les manifestations cliniques sont en relation étroite avec la présence de précipitines.

La présence de précipitines chez les éleveurs asymptomatiques confirme que l'immuno-diffusion ne permet pas de faire le diagnostic de l'affection mais qu'elle doit être interprétée à la lumière du dossier complet du malade car dans ces cas la découverte d'arcs de précipitation ne signe pas la maladie mais seulement le contact avec l'antigène.

Pathogénie :

La maladie des éleveurs d'oiseaux doit être rangée dans le cadre des pneumopathies à précipitines type"Poumon de Fermier".

La nature de la sensibilisation doit être discutée.

En faveur d'un phénomène d'ARTHUS plaident :

. le caractère semi-tardif : - des crises après contact
- des réactions cutanées
- la réponse pulmonaire au test d'inhalation

. l'existence d'anticorps précipitants dans le sérum des malades,

. l'altération des capillaires pulmonaires observée en microscopie électronique.

Cependant il ne s'agirait pas d'un phénomène d'ARTHUS pur car les test cutanés mettent en évidence à côté de la réaction semi-tardive, une réaction immédiate qui traduit la présence de réagines.

De toutes façons il ne s'agit pas de façon prédominante d'hyper-sensibilité retardée car les réactions cutanées semi-tardives se négativent rapidement.

Il ne s'agit pas non plus de réaction anaphylactiques puisque les phénomènes cliniques observés n'apparaissent qu'au bout de quelques heures.

Un certain nombre de points restent obscurs, il est, en effet, difficile d'expliquer la grande variabilité des délais observés entre le début de l'affection et le début de l'exposition aux risques.

De même, on explique difficilement que des sujets exposés qui ont des anticorps circulant ne développent pas de maladie.

Pour FINK, seuls les sujets malades posséderaient une variété d'immuno-globulines spécifiques qui n'existeraient pas chez les sujets exposés asymptomatiques.

Les IX journées nationales d'allergie de Clermont-Ferrand ont apporté des notions nouvelles concernant ces problèmes.

La réaction précoce de type réaginique que l'on peut observer chez des sujets non-atopiques atteints de pneumopathies interstitielles allergiques pourrait s'expliquer par la présence d'une petite quantité d'anticorps IgE.

A l'opposé, chez des sujets atopiques sous l'influence d'une stimulation antigénique massive peuvent se développer des anticorps précipitants.

Les 2 formes d'hyper-sensibilité (type I, faisant intervenir des anticorps IgE et la libération d'agents pharmaco dynamiques, telle : l'histamine) et de type III (faisant intervenir des anticorps IgG présents dans le sérum en grandes quantités et formant avec les antigènes des complexes précipitants), pourraient coexister chez le même malade. Leur survenue serait chronologiquement différente.

L'allergie immédiate de type I constituerait la 1ère étape obligatoire au déroulement et à la localisation du phénomène d'ARTHUS.

De plus, HALPERN pense que les complexes antigènes-anticorps ne sont toxiques que dans un rapport quantitatif précis et en fonction de leur solubilité et de leur capacité à fixer le complément.

Enfin l'organisme répondrait différemment selon l'intensité de la stimulation antigénique mais aussi suivant une prédisposition constitutionnelle à fabriquer soit des IgE soit des IgG.

Traitement :

Il consiste en la suppression de la ou des sources d'antigènes.

Les formes aigues disparaissent, seules certaines formes sub-aigues et chroniques peuvent parfois persister.

Les corticoides peuvent être très utiles dans les formes aigues et sub-aigues, ils ne semblent que très peu influencer la forme chronique.

On utilise habituellement la prednisone, elle est efficace sur les signes fonctionnels et généraux ainsi que sur les signes radiologiques et spirométriques. Elle doit être prescrite à dose efficace et poursuivie longtemps à dose dégressive de façon à éviter l'apparition d'une fibrose pulmonaire.

Le traitement corticoïde ou la suppression du contact avec les oiseaux entraine la disparition plus ou moins rapide des précipitines.

La corticothérapie a été pratiquement inefficace chez notre malades; il semble en effet que la maladie puisse évoluer vers un stade de fibrose chronique irreversible.

IIIème CHAPITRE

L'ASPERGILLOSE RESPIRATOIRE

L'aspergillose respiratoire a longtemps été considérée comme une affection relativement rare.

Depuis ces dernières années cette notion a été complètement reconsidérée en raison de l'apparition des techniques modernes de diagnostic immunologique. Celles-ci ont, en effet, révélé la fréquence de cette affection en pathologie respiratoire.

Historique :

L'aspergillus responsable de l'affection a été dénommé pour la première fois semble-t-il par MICHELI en I729.

Le rôle pathogène des champignons et des moisissures est connu depuis le I9ème siècle. Les premières observations ont été faites chez les oiseaux.

MEYER en I8I5, observe une pneumopathie chez le geai. D'autres auteurs : GEYGER I8I6, HENSIGUER en I82I, DELONCHAMPS en I84I, en décrivent chez d'autres oiseaux.

La première observation clinique chez l'homme semble remonter à DIEULAFOY, CHANTEMESSE et WIDAL en I890 (22) qui décrivent chez les gaveurs de pigeons une maladie hémoptoïsante, parfois dyspnéisante, d'évolution chronique prolongée et d'allure pseudo-tuberculeuse, due à l'inhalation de spores d'Aspergillus contenues dans les grains de millet.

RENON en I893 (7I) étudie la maladie chez les peigneurs de cheveux et consacre une thèse à la pseudo-tuberculose aspergillaire. En I897, il décrit la bronchite aspergillaire muco-membraneuse et asthmatiforme.

KINDBERG en I935, décrit une aspergillose primitive aigue pseudo-cancéreuse.

DEVE en I938 (2I) décrit le négamycétome intro-bronchi.

En I950, MONOD, SEGRETAIN et PESLE (6I) publient la première étude sur les aspergillomes.

En I952, HINSON (44) individualise chez I2 asthmatiques présentant des infiltra-pulmonaires fébriles, une éosiphilie sanguine et des spores d'Aspergillus dans l'expectoration, la maladie qui porte son nom.

En I959, PEPYS (66) découvre des anticorps précipitants anti-aspergillaires et introduit ne pratique courante le diagnostic immunologique de l'aspergillose.

BIGUET en I959 (I0 - 11 - I2) puis DROUHET en I963 (24), étudient l'affection sur le plan immunologique.

En I963, GERNEZ-RIEUX, VOISIN et coll. (35-36) reprennent ces méthodes immunologiques et étudient les anticorps sériques spécifiques par immuno-électrophorèse.

Depuis cette date les observations françaises et étrangères se sont multipliées.

Circonstances étiologiques :

Si Aspergillus Niger, Nidulans, Clavatus ou Glaucus peuvent être à l'origine d'aspergilloses, l'Aspergillus Fumigatus est l'agent pathogène le plus souvent rencontré à l'origine del'aspergillose humaine. 98 % du cas.

C'est une moisissure très répandue dans la nature. On l'observe un peu partout :

- sur les murs des maisons ou des caves humides,
- sur les grains de céréales, de farines moisies,
- sur le foin humide,
- sur le sol et les matières organiques en décomposition.

Ces spores sont présentes de façon constante dans l'atmosphère mais en quantité variable.

Le contact avec le champignon est presque permament.

Ces spores sont très légères, et restent en suspension dans l'air. On les trouve dans la cavité bucco-pharyngée à l'état saprophyte.

Aspergillus-Fumigatus sécrète des exotoxines bactériostatiques qui sont actives sur les germes gram + et inhiberait la croissance du B.K.

Aspergillus Fumigatus secréterait une endotoxine thermolabile, hémolytique agissant par fibrinolyse. Cette substance serait à l'origine des hémoptysies et serait neutralisée par l'hémocaprol.

L'inhalation de spores d'Aspergillus n'entraine habituellement aucun dommage pour l'appareil respiratoire.

Les macrophages alvéolaires constituent le support essentiel de la défense du tissu pulmonaire vis à vis des moisissures atmosphériques. GERNEZ-RIEUX, VOISIN et coll. (38).

Cependant dans certains cas l'Aspergillus Fumigatus peut être à l'origine de manifestations pathologiques.

Pour les envisager nous utiliserons la classification immuno-pathologique de PEPYS qui distingue 5 formes d'aspergillose suivant qu'il s'agit d'un sujet atopique ou d'un sujet non-atopique.

Terrain atopique	Terrain non atopique
Asthme aspergillaire : IgE (réagines)	Infection à Aspergillus : Aspergillomes (précipitines)
	Bronchites et lobites aspergillaires
Maladie de Hinson : IgE + IgG	Alvéolite extrinsèque : IgG (précipitines)
(Réagines + Précipitines)	Aspergillose invasive

N.B. :

Le terme d'atopie est utilisé pour décrire la production de réactions de type I. C'est un concept immunologique caractérisé par la capacité des sujets à se sensibiliser à une exposition habituelle prouvée par les réactions immédiates observées au cours des tests cutanés ou encore par la présence de réagines (IgE) dans le sérum des malades.

Il faut noter cependant que dans certaines circonstances très particulières; lors d'une exposition à des allergènes très puissants ou lors d'une exposition intense des sujets non-atopiques peuvent aussi développer des anticorps réaginiques (IgE) en plus des précipitines (IgG).

I - Chez les sujets non-atopiques, trois aspects peuvent se rencontrer :

A - l'infection à Aspergillus :

1° l'aspergillome est la forme la plus fréquente

2° la bronchite et la lobite aspergillaire,

3° l'aspergillose pleurale.

B - l'alvéolite extrinsèque,

C - l'aspergillose invasive.

II - Chez les sujets atopiques on observe :

A - soit une hypersensibilité de type I (GELL et COMBS) : asthme aspergillaire,

B - soit l'association d'une hypersensibilité de types I et III : aspergillose broncho-pulmonaire ou maladie de Hinson.

I - CHEZ LES SUJETS NON-ATOPIQUES

A - Les infections à Aspergillus :

1° - l'Aspergillome

Le terme d'aspergillome est réservé au développement dans une cavité pulmonaire ou pleurale d'une formation mycélienne faite d'une culture d'Aspergillus Fumigatus. C'est la forme de loin la plus fréquente.

- Etio-pathogénie :

L'origine de cette cavité a été très longtemps discutée.

Dans les premières observations on pensait que l'Aspergillus colonisait une bronche saine et la dilatait au fur et à mesure de son développement.

En fait, l'Aspergillus dans la très grande majorité des cas ne fait que parasiter une cavité préexistante.

La cavité peut être une ancienne caverne tuberculeuse kystisée ou seulement détergée par chimiothérapie. En effet les cavités parasitées ne présentent pas de signes de tuberculose active.

Ces cavités doivent communiquer avec les bronches car d'une part l'Aspergillus pénètre par voie aérienne et d'autre part il ne se développe qu'en milieu aérobie.

En dehors de ces lésions tuberculeuses l'Aspergillus peut se développer dans tout autre cavité aérienne à la condition qu'elle réponde à deux critères :

. d'une part ne pas être infectée,

. d'autre part communiquer avec les bronches.

Des aspergillomes ont pu être observés dans des cavités d'origine pneumoconiotique, dans des cavités résiduelles d'abcès pulmonaires, dans des bulles d'amphysème, dans des kystes congénitaux, dans des nécroses de cancer bronchique, dans des cavités séquellaires de kyste hydatique et même sur un trajet de plaie par balle (GERNEZ-RIEUX et coll. (40)).

- Etude clinique :

La symptomatologie clinique est dominée par les hémoptysies, elles sont variables dans leur rythme et leur abondance. Elles se répétent souvent depuis plusieurs années. Elles sont habituellement de faible abondance mais elles peuvent prendre parfois un caractère dramatique.

Ces hémoptysies sont le seul signe clinique dépendant de l'aspergillome.

Mais il est possible de noter l'existence d'une discrète altération de l'état général, d'une suppuration bronchique au long cours peu sensible à la chimiothérapie.

Ce serait alors le fait d'un aspergillome mort du point de vue mycologique mais qui entretiendrait la suppuration comme un corps étranger nécrotique.

Enfin les aspergillomes peuvent parfaitement n'avoir aucune expression clinique.

- Etude radiologique :

Classiquement l'aspect radiologique est très caractéristique.

Il s'agit d'une opacité arrondie en forme de grelot qui repose sur le fond de la cavité qu'il remplit incomplètement car il est séparé de la paroi supérieure par un croissant gazeux surtout visible sur les coupes tomographiques.

Le système de bronches de drainage est habituellement bien visible en tomographie.

La taille du grelot dépend évidemment du stade de son développement et de la taille de la cavité qui le contient.

Cette cavité est généralement unique, creusée en plein parenchyme et présente des bords qui sont plus ou moins épais mais qui sont généralement denses.

Le diagnostic immunologique de la maladie a permis de montrer qu'en réalité l'aspergillose pouvait avoir de nombreuses expressions radiologiques :

- simple épaississement du bas fond cavitaire,
- opacité intra-cavitaire inhomogène,
- opacité de petite taille mobile dans une grande cavité,
- opacité pleine comblant complètement la cavité et réalisant un aspect pseudo-tumoral,
- aspergillome multiple parasitant des cavités uniques ou bilatérales,
- aspergillomes noyés dans des lésions résiduelles complexes de la pneumopathie initiale.

En fait dans tous les cas, la notion de transformation récente de l'aspect d'une cavité résiduelle est fondamentale et doit faire mettre en oeuvre les tests immunologiques qui permettront de faire le diagnostic de la greffe aspergillaire.

Dans certains cas enfin, un examen radiologique complet ne permet pas de faire le diagnostic d'aspergillose alors que les tests immunologiques sont positifs.

Certains parlent alors d'aspergilloses radiologiquement latentes qui en fait semble correspondre à un développement infra-radiologique de l'affection.

- Evolution :

L'évolution peut paraître relativement rassurante.

Les hémoptysies semblent peu fréquentes.

L'image radiologique se modifie peu.

L'élimination spontanée de la truffe est possible mais elle est exceptionnelle.

En fait l'évolution est imprévisible et il faut redouter l'aggravation des hémoptysies qui peuvent réaliser une forme cataclysmique.

En dehors de ces hémoptysies, l'évolution est marquée par l'apparition d'une destruction parenchymateuse par sclérose extensive.

Le pronostic est réservé.

- Diagnostic :

1) Le diagnostic sérologique est actuellement la méthode de choix pour confirmer un diagnostic clinique d'aspergillose.

Les techniques utilisées sont la double diffusion en gelose ou l'immuno-électrophorèse complétées par la caractérisation d'activités enzymatiques au niveau des arcs de précipitation.

Ces techniques ont pour but de mettre en évidence dans le sérum des malades des précipitines sériques spécifiques du champignon responsable.

GERNEZ-RIEUX, VOISIN et coll. (36-39-40) ont fait les constatations suivantes :

. la présence de 3 arcs de précipitation ou plus en immuno-électrophorèse apporte une quasi certitude diagnostique,

. la présence d'un seul arc ne constitue qu'un argument de présomption qui doit être envisagé en fonction du contexte clinique et radiologique,

; l'absence de précipitines sériques n'élimine pas formellement le diagnostic bien que cette éventualité soit rare,

. le nombre d'arc serait lié à l'importance de l'imprégnation de l'organisme par les antigènes aspergillaires,

. la disparition des précipitines sériques après traitement médical ou chirurgical constitue le meilleur critère de guérison.

D'autre part VOISIN et coll. ont étudié le retentissement allergologique des aspergillomes.

Chez 23 malades porteurs d'aspergillomes, 9 présentent une réaction immédiate à Aspergillus Fumigatus, 3 à Aspergillus Niger et 1 à Aspergillus nidulans.

PEPYS note 4 réactions immédiates chez I8 malades présentant un aspergillome.

Il semble donc que l'aspergillome ne s'accompagne qu'inconstamment de l'apparition de réagines.

2) La découverte de l'Aspergillus Fumigatus à partir de l'expectoration est généralement considérée comme ayant peu de valeur car la cavité buccale et le rhinopharynx présentent fréquemment une flore mycologique saprophyte abondante.

Enfin au cours d'aspergillomes authentiques l'Aspergillus n'est pas obligatoirement retrouvé dans l'expectoration ou même dans les sécrétions bronchiques prélevées in-situ car la cavité qui contient l'aspergillome peut ne pas avoir de communication directe avec l'arbre bronchique.

D'autre part l'aspergillome peut ne pas libérer de spores ou de filaments mycéliens.

Ou encore l'aspergillome peut avoir perdu sa vitalité.

Cependant la présence d'Aspergillus dans le produit de prélèvement bronchique est classiquement très évocatrice surtout lorsqu'il s'agit d'un moule bronchique contenant du mycélium décelable à l'examen direct.

- Anatomie pathologique :

L'aspergillome apparait sous l'aspect d'une masse non vascularisée de volume variable faite d'un enchevêtrement serré d'amas mycéliens.

La cavité qui contient l'aspergillome est généralement stérile.

Sur le plan histologique l'épithélium qui la tapisse, est de type bronchique normal ou métaplasique.

Il existe de nombreux granulomes inflammatoires très vascularisés et qui sont responsables des hémoptysies.

Les bronches de drainage sont libres ou occupées par des amas mycéliens.

La plèvre en regard de l'aspergillome est souvent épaissie et symphysée.

- Traitement :

Les méthodes chirurgicales :

La chirurgie est la méthode de choix.

- Les interventions palliatives (thoracoplastie ou spléléotomie) sont aujourd'hui pratiquement abandonnées.

- Les interventions curatrices (segmentectomies, lobectomies, pneumonectomies), sont couramment utilisées.

Elles sont souvent peu faciles car la sclérose péricavitaire atteint la plèvre et réalise des symphyses très solides et surtout très hémorragiques.

De plus elles peuvent ne pas être possibles car la fonction respiratoire ou le mauvais état général peut contrindiquer l'intervention.

Les méthodes médicales :

Les deux principaux antibiotiques utilisés sont :

. la mycostatine

. et l'amphotéricine B.

. La mycostatine donne peu de résultats en raison de sa faible absorption intestinale.

Par voie intra-veineuse ou intra-musculaire il peut apparaitre des réactions d'intolérance.

Le traitement par aérosol ne donne pas de résultat.

. L'amphotéricine B semble être le seul médicament actif.

Par voie orale, l'amphotéricine B est bien tolérée mais l'absorption est faible.

Par voie intra-veineuse, le produit a donné des résultats positifs surtout dans les formes diffuses de l'aspergillose pulmonaire.

C'est un produit qui doit être utilisé avec prudence.

En aérosol, le résultat semble très mauvais.

Les meilleurs résultats semblent avoir été obtenus par instillation bronchique et instillation intra-cavitaire, par ponctions trans-pariétales. (BROUET (I4), TACQUET (79).

2° - La bronchite et la Lobite aspergillaire

Elle a été décrite pour la première fois en I887 par OSLER puis par REVON.

Elle est due au développement dans une bronche d'une culture aspergillaire entrainant une réaction inflammatoire importante avec parfois des ulcérations.

Cliniquement :

Le signe principal est la toux qui ramène une expectoration assez souvent hémoptoique parfois accompagné d'une douleur vive et d'un état fébrile.

Radiologiquement :

Il existe des opacités homogènes systématisées le plus souvent segmentaires.

Habituellement tous ces signes disparaissent à la suite du rejet dans l'expectoration de véritables moules bronchiques.

L'examen de ces moules bronchiques montre qu'il s'agit d'une culture mycélienne pure.

Ces accidents peuvent se répéter et atteindre des territoires différents.

Une bronchoscopie permettrait de mettre en évidence une bronchite segmentaire bien localisée avec muqueuse très inflammatoire et parfois ulcérée. Elle permet également d'extraire les éventuels moules bronchiques et l'instillation endo-bronchique d'amphotéricine B.

A côté de ces bronchites aspergillaires ont été observées de véritables lobites aspergillaires.

Ces formes sembleraient favorisées par la corticothérapie au long cours, l'antibiothérapie et les hémopathies malignes.

3° - L'aspergillose pleurale.

Le diagnostic d'aspergillose pleurale doit être envisagé en présence de tout épanchement purulant persistant malgré un traitement médico-chirurgical bien conduit.

L'aspergillus Fumigatus est habituellement isolé à partir du liquide de ponction ou à partir d'une biopsie pleurale.

La sérologie permet d'affirmer le diagnostic et de suivre l'efficacité du traitement.

B - Alvéolite extrinsèque :

Décrite pour la 1ère fois par PASTEUR-VALERY-RADOT (62) et GIROUD en 1928 chez 5 ouvriers d'une malterie.

Après inhalation d'Aspergillus Fumigatus ou clavatus apparait au bout de quelques heures un syndrôme fébrile avec dyspnée, toux et râles sous crépitants.

Des précipitines auraient été décelées et les tests cutanés auraient été positifs de façon semi-tardive.

RIDDLE (73) en 1968 décrit chez un ouvrier de brasserie une pneumopathie interstitielle à Aspergillus Clavatus qui

rappelle le tableau clinique et immunologique des pneumopathies interstitielles type "poumon d'oiseleurs".

En effet la fièvre et la dyspnée apparaissent quelques heures après le contact; le cliché thoracique montre un aspect réticulo micro-nodulaire.

Enfin les tests cutanés et les tests d'inhalation mettent en évidence une réponse semi-tardive.

Il existe des anticorps précipitants anti-aspergillaires dans le sérum.

C - Aspergillose invasive :

L'aspergillose diffuse semble devoir prendre une extension relativement importante.

KINDBERG en I936, décrit un aspect pseudo-cancéreux d'aspergillose pulmonaire diffuse.

BARIETY en I957 (6) publie une observation d'aspergillose pulmonaire à forme de cancer bronchique.

En fait les observations d'aspergilloses pulmonaires diffuses se sont multipliées et elles se rencontrent surtout chez des sujets atteints d'hémopathies malignes ou de cancers et principalement chez ceux qui ont reçu un traitement prolongé par les corticoïdes et les anti-mitotiques (HINSON et coll. en I952 (44), HUTTER et coll. en I964 (74)).

RIFKIND en I967 signale des aspergilloses diffuses chez des sujets ayant bénéficié d'une transplantation d'organe et qui ont été traités par les immuno-dépresseurs.

A propos de l'observation d'HUTTER, l'aspergillose fut découverte à l'autopsie de 30 malades atteints de leucémie ou de lymphosarcome.

- Chez 11 malades de nombreux organes étaient atteints
- 9 malades présentaient des mycoses à candida associées à une aspergillose.

Enfin il faut souligner que 28 des 30 malades avaient une aspergillose pulmonaire.

II - CHEZ LES SUJETS ATOPIQUES

A - Asthme aspergillaire :

L'asthme aspergillaire a surtout été étudié ces dernières années en Angleterre par PEPYS.

En France, il semble relativement rare : 17 cas pour 6.000 asthmes pour CHARPIN.

Il s'agit d'un asthme allergique d'allure banale accompagné d'une éosinophilie sanguine et dans l'expectoration dont l'évolution est émaillée d'une succession d'infiltrats labiles.

Les tests cutanés à l'Aspergillus sont positifs ainsi que les tests de provocation par inhalation d'extraits d'Aspergillus. La désensibilisation spécifique semble efficace.

Le caractère immédiat des réactions des tests cutanés et d'inhalation confirme l'allergie réaginique dont l'anticorps circulant peut être mis facilement en évidence par le test de PRAUSNITZ KUSSTNER

Cet asthme est donc à ranger dans les hypersensibilité de type I de la classification de GELL et COOMBS.

VOISIN et coll. au cours d'une étude sur la coexistence de précipitines et de réagines chez des asthmatiques présentant une allergie fongique obtiennent des résultats très intéressants.

Dans un premier groupe de I09 sujet poly-sensibilisés mais n'ayant jamais présenté d'infiltrats pulmonaires à éosinophiles, ils ne retrouvent que dans 4 observations la coexistence de précipitines et de réagines.

Par contre dans un groupe de I7 malades ayant eu un infiltrat pulmonaire avec éosinophilie sanguine, ils retrouvent dans I6 cas une allergie cutanée de type immédiat vis à vis d'Aspergillus Fumigatus et la coexistence de précipitines sériques dans 9 observations. C'est dire l'intérêt de la recherche d'une allergie cutanée et de précipitines sériques vis à vis d'Aspergillus Fumigatus chez tout asthmatique qui présente des infiltrats pulmonaires à éosinophiles récidivants.

Dans le tableau quivant nous mentionnerons les éléments comparatifs entre l'asthme et les alvéolites allergiques type "poumon de fermier".

	Asthme	Alvéolites allergiques
Survenue	Ubiquitaire	Professionnelle
Début après exposition	Immédiat	Latent : 4 - 8 heures
Auscultation	Sibilants	Sous-crépitants
Expectoration	Variable	Abondante
Eosinophilie	Présente	Absente
Signes généraux	Absents	Présents
Radiographie	Claire	Miliaire
Synd. respirat.....	Obstructif	Restrictif
Immunologie	Réagines	Précipitines
Siège lésions	Bronchiole	Tissu interstitiel poumon

B - La maladie de HINSON :

HINSON en 1952 a décrit sur un terrain atopique la maladie qui porte son nom.

Elle a été étudiée sur le plan immunologique et allergologique par PEPYS.

Elle associe chez un asthmatique ou chez un sujet porteur d'équivalent asthmatique des épisodes fébriles répétés à des opacités pulmonaires labiles ou systématisées parfois pseudo-tumorales accompagnées d'une éosinophilie sanguine.

Comme nous l'avons vu avec les bronchites aspergillaires ces phénomènes sont dus à la présence de bouchons muqueux au niveau des bronches.

La désobstruction des bronches entraine généralement la disparition des opacités tumorales ou atelectasiques mais peut laisser pour séquelles des bronchectasies.

Cette affection est surtout intéressante sur le plan immunologique.

Les tests cutanés avec une solution d'Aspergillus Fumigatus au millième entraine une double réaction précoce et semi-tardive (4 à 8 heures après le test).

Des biopsies cutanées faites au niveau des tests (PEPYS et TURNER WARWICK) ont permi de noter dans les cellules péri-vasculaires la présence d'immunoglobulines IgG et IgM et de leur complément.

D'autre part, il a été observé de nombreuses cellules mono-nucléaires, des cellules neutrophiles et des éosinophiles comme dans la maladie des éleveurs d'oiseaux.

Les tests d'inhalation entrainent eux aussi une double réaction immédiate et semi-tardive avec poussée fébrile, dyspnée et chute du Vems. Cette réaction serait réversible avec le chromoglycate de sodium (PEPYS).

Les tests sérologiques mettent en évidence la présence d'anticorps précipitants anti-aspergillaires.

La maladie d'HINSON serait donc une affection allergique dans laquelle coexiste deux types d'hypersensibilité :

. une hypersensibilité de type I, réaginique supportée par les IgE comme le prouvent les réactions précoces des tests cutanés et d'inhalation,

. une hypersensibilité de type III comme le prouve la présence de précipitines sériques et les réactions semi-tardives des tests cutanés et d'inhalation, ainsi que le dépôt péri-vasculaire d'IgG ou d'IgM.

WAREN explique de la façon suivante la succession des phénomènes :

. l'Aspergillus responsable de la réaction immédiate bronchique serait capté par l'odeme local et les sécrétions bronchiques

. des complexes antigènes anticorps diffuseraient à partir de cette source antigène vers les régions alvéolaires déterminant une réponse immunologique de type III, témoin de l'extension mycosique.

A propos de l'observation d'HUTTER, l'aspergillose fut découverte à l'autopsie de 30 malades atteints de leucémie ou de lymphosarcome.

- Chez 11 malades de nombreux organes étaient atteints
- 9 malades présentaient des mycoses à candida associées à une aspergillose.

Enfin il faut souligner que 28 des 30 malades avaient une aspergillose pulmonaire.

II - CHEZ LES SUJETS ATOPIQUES

A - Asthme aspergillaire :

L'asthme aspergillaire a surtout été étudié ces dernières années en Angleterre par PEPYS.

En France, il semble relativement rare : 17 cas pour 6.000 asthmes pour CHARPIN.

Il s'agit d'un asthme allergique d'allure banale accompagné d'une éosinophilie sanguine et dans l'expectoration dont l'évolution est émaillée d'une succession d'infiltrats labiles.

Les tests cutanés à l'Aspergillus sont positifs ainsi que les tests de provocation par inhalation d'extraits d'Aspergillus. La désensibilisation spécifique semble efficace.

Le caractère immédiat des réactions des tests cutanés et d'inhalation confirme l'allergie réaginique dont l'anticorps circulant peut être mis en évidence facilement par le test de PRAUSNITZ KUSSTNER

IVème CHAPITRE

COMMENTAIRES

Cette observation de maladie d'éleveurs d'oiseaux présente un certain nombre de particularités :

1° - Il semble s'agir d'une forme chronique car :

- la malade était en contact avec un pigeon depuis IO ans,
- la symptomatologie clinique n'est apparue que depuis 2 ans et se présente sous la forme d'une dyspnée qui s'est progressivement accentuée depuis cette période et qui s'accompagne d'une altération de l'état général (amaigrissement) et d'une insuffisance cardiaque majeure que nous reverrons.
- l'interrogatoire n'a pas permis de retrouver de notion d'épisodes dyspnéiques, fébriles paroxystiques,
- le traitement corticoïdes n'a amené aucune amélioration clinique.

Ces formes d'emblée chroniques sont rares mais elles ont déjà été signalées par PEPYS (64-65) qui soulignait également la très longue durée d'exposition (I5 ans), par FINK - IO ans - (29-30) et par MOLINA (56).

2° - L'insuffisance cardiaque présentée par notre malade était très importante.

C'était une insuffisance tricuspidienne majeure, révélée par la clinique et confirmée par l'électro-cardiogramme et le cathetérisme droit, la pression moyenne de l'artère pulmonaire était de 52.

3° - Cette pneumopathie s'est développée alors que la malade n'était en contact qu'avec un seul oiseau. Cette notion a déjà été signalée par PEPYS (65) et par BIGUET (84). Dans ces cas l'exposition est plus régulière et entraine l'apparition de formes insidieuses progressives très différentes des accidents brutaux dus à un contact intermittent.

4° - Les tests cutanés ont entrainé une réponse précoce qui traduit la présence chez ces sujets non-atopiques d'une faible quantité de réagines, c'est-à-dire d'IgE.
PEPYS (64-65) avait déjà signalé ce même phénomène.
Pour PEPYS la coexistence des réagines et de précipitines est à l'origine des infiltrations à éosinophiles du poumon.
L'existence d'une réaction cutanée semi-tardive apparaissant 6 à 8 heures après la réaction de type immédiat évoque l'existence d'un phénomène de type ARTHUS.
En l'absence de réagines les précipitines ne seraient pas capables de provoquer des effets pathologiques tangibles.

5° - L'étude sérologique :

3 arcs avaient été obtenus avec le sérum de pigeon ce qui affirmait le diagnostic mais fait particulier 2 arcs avaient été observés avec le sérum de perruche alors que la malade n'avait jamais été en contact avec un tel oiseau.

Cette découverte posait le problème des réactions croisées qui semblent en fait relativement fréquentes.

BIGUET (84) a noté que ces réactions sont assez fréquentes entre pigeons et perruches.

Ces réactions croisées concernent des protéines de mobilité et globulines et le sérum albumine.

La sérum albumine est très souvent identifié dans les réactions de communauté.

BIGUET a remarqué que des malades en contact avec plusieurs espèces d'oiseaux fabriquent des anticorps dirigés contre certaines protéines sériques spécifiques du pigeon et de la perruche mais jamais de la poule et du canard.

Les poussières de déjections de pigeons et de perruches seraient-elles plus immunogènes que celles du canard et de la poule ?

En fait le brassage atmosphérique des poussières de déjections des perruches ou des pigeons est beaucoup plus important que pour le canard et la poule qui volent peu.

Ce pourrait être un facteur favorisant le contact de l'antigène avec l'organisme humain.

La sensibilisation due à l'inhalation de poussières de déjections d'oiseaux ne serait pas la seule en cause.

En effet, certains sujets pourraient se sensibiliser par inhalation de poussières de sang désséché. Celles-ci proviendraient des gouttelettes de sang qui peuvent accompagner la chute des plumes.

La découverte chez notre malade de 5 arcs de précipitations vis à vis d'Aspergillus Fumigatus posait le problème principal c'est à dire celui de l'association d'une aspergillose à une maladie des éleveurs d'oiseaux.

Il ne s'agissait pas d'une réaction croisée comme certains auteurs l'ont déjà signalé : REED (70) et MOLINA (53), car dans ce cas il n'existe habituellement qu'un seul arc de précipitation vis à vis d'Aspergillus Fumigatus.

De plus, il ne s'agissait pas d'une polysensibilisation à divers Aspergillus car une étude en double diffusion en agarose à des antigènes divers (Aspergillus Fumigatus, Aspergillus Effusus Flavus et Nidulans) n'a donné de réactions positives qu'avec Aspergillus Fumigatus.

La présence de 5 arcs de précipitation, leur persistance près de 4 mois après la première série d'examens biologiques, l'existence de réactions enzymatiques positives, authentifie l'aspergillose.

De quel type d'aspergillose s'agit-il ?

La radio permet d'écarter l'aspergillome et la lobite aspergillaire.

La clinique écarte l'asthme.

Le diagnostic le plus vraisemblable semble être celui d'alvéolite extrinsèque que pourrait évoquer l'aspect radiologique, les réactions semi-tardives observées au cours des tests cutanés et d'inhalation en particulier l'abaissement du VEMS obtenu après test de broncho-provocation. Sur le plan immuno-pathologique ces alvéolites extrinsèques dues à Aspergillus Fumigatus. sont très proches de la maladie des éleveurs d'oiseaux.

Comment expliquer la coexistence des deux ?

Il ne faut pas oublier que la première observation d'aspergillose a été faite par DIEULAFOY, CHANTEMESSE et WIDAL (22) chez les gaveurs de pigeons qui se contaminaient en inhalant des spores d'Aspergillus contenus dans les grains de millet.

Notre malade a très bien pu se contaminer de cette façon ou d'une autre manière et il existerait chez elle simultanément une double sensibilisation d'une part vis à vis des antigènes de déjections de pigeons d'autre part vis à vis d'Aspergillus Fumigatus.

Le diagnostic d'alvéolite extrinsèque est cependant très discutable car les arcs de précipitation vis à vis d'Aspergillus Fumigatus ont persisté après 4 mois alors que les arcs concernant les antigènes de pigeons ont disparu après éviction de l'allergène responsable. Cette persistence des arcs de précipitations affirme le diagnostic d'aspergillose et son évolutivité. Il existe donc un foyer aspergillaire, peut-être extra-pulmonaire qui provoque la persistance des arcs de précipitations vis à vis d'Aspergillus Fumigatus.

Cette observation semble être la première observation française de maladie d'éleveurs d'oiseaux associée à une aspergillose évolutive indéniable.

Un autre cas a été décrit par HALLER en 1970 (41) qui rapporte le cas d'une cultivatrice de 59 ans pratiquant l'élevage de pigeons ayant présenté une maladie d'éleveurs d'oiseaux associée à une aspergillose.

L'étude immunologique du sérum donna lieu aux résultats suivants :

- en immuno-électrophorèse :
  - . 4 arcs avec sérum de pigeon
  - . 1 arc avec extrait de plumes de pigeon
  - . 3 arcs avec sérum de perruche.
- en Ouchterlony :
  - . 2 arcs avec Aspergillus Fumigatus

Pas d'arc avec d'autres Aspergillus, des extraits de foin, Micromonospora Faeni et Thermopolyspora Vulgaris.

Par ailleurs, tous les antigènes ayant permis d'obtenir des réactions positives in Vitro par méthode de double diffusion donnèrent lieu chez la malade à des réactions immédiates intenses en intra-dermo réaction.

Les auteurs avaient conclu à l'existence d'une aspergillose pulmonaire associée car ils avaient observé la disparition simultanée d'une part des anticorps aspergillaires d'autre part des infiltrats broncho-pulmonaires.

Cette conclusion ne semble pas tenir compte du fait que dans les syndromes de type "poumon d'éleveur d'oiseaux" les anticorps précipitants disparaissent très vite lorsque la malade cesse d'être en contact avec l'antigène responsable; par contre, dans le cas d'aspergillose vraie, les anticorps persistent le plus souvent pendant de nombreux mois après la guérison de la maladie.

Dans le cas de HALLER, c'est le contraire qui a été observé, les anticorps ont disparu rapidement avant même les anticorps "sérum de pigeon". Il semble donc que dans ce cas les réactions obtenues avec Aspergillus Fumigatus résultaient plutôt d'un simple phénomène de sensibilisation que d'une authentique aspergillose.

CONCLUSION

Cette observation nous a paru intéressante car il semble que c'est la première fois qu'est décrite une aspergillose évolutive indéniable, associée à une maladie des éleveurs d'oiseaux.

La maladie des éleveurs d'oiseaux est une affection très rare.

Ceci peut paraitre très surprenant si l'on considère le nombre très important de personnes en contact avec des antigènes de déjections d'oiseaux et le tout petit nombre de cas diagnostiqués.

Cette énorme disproportion pourrait s'expliquer par le fait même que cette maladie est encore actuellement méconnue par la plupart des médecins généralistes.

Or la maladie des éleveurs d'oiseaux fait partie du groupe des pneumopathies interstitielles d'origine immunologique dont les limites semblent devoir s'étendre puisque à côté du classique "poumon de fermier", de la maladie des "écorceurs d'érables", de la bagassose, de la pneumopathie des sujets inhalant de la poudre de lobe postérieur d'hypophyse, on décrit maintenant :

. la maladie des "lavours de fromages",

. la maladie des "ouvriers manipulant des enzymes protéolytiques",

. la maladie des "vignerons sulfatant leurs vignes",

. la maladie "des travailleurs du café",

. la maladie des "sujets exposés aux climatiseurs",

. etc.....

C'est dire la place de plus en plus prépondérante que vont prendre les pneumopathies interstitielles allergiques en pneumologie.

°

° °

VU, le Président de Thèse,

M. Le Professeur KREIS

VU, le Doyen,

M. Le Professeur DELBARRE

VU, le Recteur

M. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANSLER R. - MENARD E. - LEVEQUE J. et SALQUIN J.P. -
- Actualité des candidoses pulmonaires
Concours médical, I964, 86, 4403.

2 - BACH C. - FOURNIER C. - DROUHET E. - TEXIER J.L. -
DARDENNE M. - LABORDE M.A. - BACH J.F. -
- La maladie des éleveurs d'oiseaux chez l'enfant mise en évidence d'une sensibilisation des lymphocytes sans hypersensibilité retardée.
Pres. Méd. I97I, 79, 9, 383-386.

3 - BALGAIRIES E. - AUPETIT J. et LENOIR L. -
- Aspergillomes intra-cavitaires chez les pneumoconiotiques.
Poumon et Coeur, I960, 3, 253-262.

4 - BALMES A. - DAUVERCHAIN J. - OTHONIEL J. - MANDIN A. -
HOROVITZ E. - VALETTE G. et VOYER M.F. -
- La Maladie des éleveurs d'oiseaux, une pneumopathie d'hypersensibilité.
Lyon Méditerranée Méd. I97I, VII, 2, 119-I38.

5 - BARBORIAK J.J. - SOSMAN A.J. and REED C.E. -
- Sérological studies in pigeon breeder's disease.
J. Lab. Clin. Med. I965, 65, 600-604.

6 - BARIETY M. - POULET J. - MONOD O. et de BRUX J.
- Aspergillose aigue purement pulmonaire à forme de cancer bronchique.
Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, I957, 73, 397-4II.

7 - BARIETY M. - POULET J. et MONOD O. -
- Les manifestations bronchiques et pulmonaires de l'aspergillose autres que l'aspergillome bronchectasiant.
Journ. Franç. Méd. Chir. Thor. I96I, I5, 543-545.

8 - BASSET F. - LE CROM M. et DECROIX G. -
- Etude ultra structurale d'une biopsie pulmonaire au cours d'une maladie des éleveurs d'oiseaux; pneumopathie interstitielle d'hypersensibilité.
Presse Méd. I969, 78, I5, 699-703.

9 - BERRENS L. et MAESEN F. -
- Précipitines spécifiques et aspécifiques dans les extraits d'excréments des pigeons.
Lille Médical. I97I, I6, 5, 654-656.

I0 - BIGUET J. - TRAN VAN KY P. - ANDRIEU S. - FRUIT J.
- Analyse immunoélectrophorétique des antigènes fongiques et systématiques des champignons.
Répercussions pratiques sur le diagnostic des mycoses.
Mycopathol. Mycol. appl. I965, 26, 24I.

II - BIGUET J. - ROSE F. - CAPRON A. - TRAN VAN KY P. -
- Contribution de l'analyse immunoélectrophorétique à la connaissance des antigènes vermineux.
Incidences pratiques sur leur standardisation, leur purification et le diagnostic des helminthiases par immuno électrophorèse.
Rev. Immunol. I965, 29, 5.

I2 - BIGUET J. - HAVEZ R. et TRAN VAN KY P. -
- Les possibilités d'application aux champignons pathogènes de la méthode d'Ouchterlony et de l'immuno-électrophorèse.
Mykosen, I959, 2, II5.

I3 - BIGUET J. - TRAN VAN KY P. - CAPRON A. et FRUIT J. -
- Analyse immuno-électrophorétique d'extraits cellulaires et de milieux de culture d'Aspergillus Fumigatus par des immunsérums expérimentaux et des sérums de malades atteints d'aspergillomes broncho-pulmonaires.
Ann. Inst. Pasteur, I964, I06, 72.

I4 - BROUET G. - LIOT L. - DEMANGE J. et NEVOT P. -
- Traitement local de l'aspergillose pulmonaire par injection transpariétale d'amphotéricine B.
Journ. Franç. Méd. Chir. Thor. I964, I8, 789-798.

I5 - CHAPTAL J. - JEAN R. - BONNET H. - DUMAS R. - SERRES M. - ROBINET S. et FERRAND J.L. -
- Miliaire pulmonaire chez l'enfant par maladie du poumon des éleveurs de pigeons.
Soc. Fr. Péd. Réunion de Bordeaux, Lyon, Marseille, Montpellier et Toulouse, 7 Juin I969.

I6 - CHARPIN J. - CHRESSER P. - BOUTIN C. - AUBERT J. -
- Aspergillose pulmonaire allergique.
J. Franç. Méd. et chir. Thor. I967, 2I, 5I7-524.

I7 - CHARPIN J. - BOUTIN C. - AUBERT J. - MEYER L. -
- Le rôle d'Aspergillus en pathologie broncho-pulmonaire.
Lyon, Méd. I967, 3, 9-I8.

I8 - CHARPIN J. - CHARPIN M. - AUBERT J. et RENARD M. -
- Identification des spores de moisissures atmosphériques. Essai d'évaluation de leur rôle allergénique.
Marseille, Méd. I963, I00, 1.

I9 - CHEBAT J. et DENIS J. -
- Incidence de l'aspergillose broncho-pulmonaire sur la maladie asthmatique.
Discussion à propos de deux observations.
IXe Journées Nationales d'allergologie, I970, II5-II9.

20 - DECROIX G. - BENOIT P. et FELDMANN A. -
- La maladie des éleveurs d'oiseaux.
Ann. Med. Int. I969, I20, 5, 363-372.

2I - DEVE F. -
- Une nouvelle forme anatomo-radiologique de tumeur pulmonaire primitive, le mégamycétome intra-bronchique.
Arch. Méd. Chir. Appar. Resp. I938, I3, 337.

22 - DIEULAFOY - CHANTEMESSE et WIDAL -
- Une pseudo-tuberculose mycosique.
Gazette des Hôpitaux, I890, 63, 82I-823.

23 - DOBY J.M. et BOISSEAU-LEBREUIL M.T. -
- La maladie du "poumon de fermier".
Bull. Soc. Pharm. Ouest, I97I, I3, I53.

24 - DROUHET E. - SEGRETAIN G. - PESLE G. et BIDET L. -
- Etude des précipitines sériques en milieu gélosé pour le diagnostic des aspergilloses broncho-pulmonaires.
Ann. Inst. Pasteur, I963, I05, 597.

25 - DUCHET - SUCHAUX L. - DROUHET E. - IOANNOU J. - PARENT G. - CHADOURNE P. -
- Sur un cas de poumon des éleveurs-amateurs d'oiseaux.
J. Franç. Méd. et Chir. Thor. I969, XXIII, 6, 649-660.

26 - EDWARDS J.H. - FINK J.N. - BARBORIAK J.J. -
- Excrétion of pigeon serum proteins in pigeon droppings.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. I969, I32, 907-9II.

27 - ELDER J.L. - and SMYTHE J.T. -
- Allergic broncho-pulmonary aspergillosis.
M.J. Australia, I967, 1, 23I.

28 - EYCKMANS L. - GYSELEN A. - LAUWERJINS J. - COSEMANS J. - WILDIERS J. and WILLEMS J. -
- Pigeon breeder's lung .
Dis. of Chest., I968, 53, 358, 364.

29 - FINK J.N. - BARBORIAK J.J. and SOSMAN A.J. -
- Immunologic studies of pigeon breeder's disease.
J. Allerg., I967, 39, 2I4-22I.

30 - FINK J.N. - SOSMAN A.J. - BARBORIAK J.J. - SCHLUETER D.P. - and HOLMES R.A. -
- Pigeon breeder's disease. A clinical study of a hypersensitivity pneumonitis.
Ann. Int. Méd. I968, 68, I205-I2I9.

31 - FINK J.N. - BARBORIAK J.J. - SOSMAN A. - BUROSKY R. - and ARKINS J.A. -
- Antibodies against pigeon serum proteins in pigeon breeder's.
J. Lab. Clin. Med. 1968, 71, 20

32 - FINK J.N. - TEBO T. - BARBORIAK J.J. -
- Characterization of human precipitating antibody to inhaled antigens.
J. Immunol. 1969, 103, 244-251.

33 - FINK J.N. - HENSLEY G.T. - BARBORIAK J.J. -
- An animal model of a hypersensitivity pneumitis
J. Allergy, 1970, 46, 156-161.

34 - FRUIT J. - WALBAUM S. - VERNES A. et BIGUET J. -
- Le poumon de l'éleveur d'oiseaux.
Commentaires d'ordre épidémiologique et immunologique à propos de 25 observations.
Lille Médical, 1971, 16, 5, 663-667.

35 - GERNEZ-RIEUX Ch. - BIGUET J. - VOISIN C. - CAPRON A. - BALGAIRIES E. et TRAN VAN KY P. -
- Diagnostic sérologique des aspergillomes broncho-pulmonaires par immuno-électrophorèse.
J. Franç. Méd. Chir. Thor. 1963, 17, 633.

36 - GERNEZ-RIEUX Ch. - BIGUET J. - VOISIN C. - CAPRON A. - TRAN VAN KY P.
- Diagnostic immunologiques des aspergillomes broncho-pulmonaires. Mise en évidence d'anticorps sériques spécifiques par immuno-électrophorèse.
Press. Méd. 1963, 71, 1541.

37 - GERNEZ-RIEUX Ch. - VOISIN C. - WATTEL F. et LEMORT J. -
- Les formes latentes ou méconnues de l'aspergillose broncho-pulmonaire.
Rev. Prat. 1965, 15, 293.

38 - GERNEZ-RIEUX Ch. - VOISIN C. - AERTS C. - WATTEL F. - et GOSSELIN B. -
- Aspergillose expérimentale du cobaye. Etude dynamique du rôle des macrophages alvéolaires dans la défense des voies respiratoires après inhalation massive des spores d'Aspergillus Fumigatus.
Rev. Tuberc. et Pneum. 1967, 31, 705.

39 - GERNEZ-RIEUX Ch. BIGUET J. - VOISIN C. - et WATTEL F. -
- Apport des techniques de diagnostic immunologique à la connaissance de l'aspergillose broncho-pulmonaire et pleurale.
Poumon et Coeur, 1968, 24, 307.

40 - GERNEZ-RIEUX Ch. et VOISIN C. -
- Problèmes actuels de l'aspergillose respiratoire.
Société Méd. des Hôp. de Paris, I968, II9, 9, 773-784.

4I - HALLER R. de, REUTTER F.W. et MEGMANN T. -
- Taubenzächterkrankheit und aspergillose.
Immunologische aspekt an hand eines Falles.
Schweis. Méd. Wschr. I970, I00, I825.

42 - HARGREAVE F.E. - PEPYS J. - LONGBOTTOM J.L. - and WRAITH D.G
- Bird breeder's (fancier's) lung.
Lancet, I966, 1, 445.

43 - HERTZOG P. - TOTY L. - PERSONNE C. - BUTEZ J. - SANCHEZ M.
- Du polymorphisme des aspergillomes broncho-pulmonaires.
Journ. Franç. Méd. Chir. Thor. I96I, I5, 557.

44 - HINSON R.F.W. - MOON A.J. - PLUMMER N.J. -
- Bronchopulmonary aspergillosis.
Thorax, I952, 7, 3I7.

45 - JEAN R. - PERELMAN R. - HAMBOURG R. - DESBOIS J.C. -
RUDLER J.C. et MARIE J. -
Arch. franç. Péd. I970, 27, 334.

46 - LE BRIGAND H. - PESLE G.D. et SAADE B. -
- Problèmes chirurgicaux de l'aspergillome
broncho-pulmonaire. A propos d'une enquête.
La Presse. Méd., I96I, 69, 226I.

47 - LEMENAGER J. - DOBY J.M. - FABRE J. - RAULT B. - BERNARD J.P.
BENARD Y. et GUILLEMAN D. -
- Poumon des oiseleurs et aspergillose associée.
I972.

48 - LONGBOTTOM J.L. and PEPYS J. -
- Pulmonary aspergillosis : diagnostic and immunological
significance of antigens and C substance in Aspergillus
Fumigatus.
J. Path. Bact., I964, 88, I4I.

49 - MEIJER H.D. - SERLIE J. - HOEK A. - HARST P.V.D. -
ROOSENBURG J.G. -
- La maladie des éleveurs de pigeons.
Lille médical, I97I, I6, 5, 668-670.

50 - MEYER A. et RAPPAUD G. -
- Atélectasie pulmonaire par aspergillose bronchique
obstructive.
Journ. Fr. Méd. Chir. Thor. I962, I6, 757.

5I - MIGUERES J. - JOVER A. et KREMPF M. -
- Le traitement de l'aspergillome pulmonaire par injections transpariétales d'amphotéricine B. (A propos de 3 observations).
Poumon et coeur, I97I, 27, 9, 947-958.

52 - MIGUERES J. - PACZUSZYNSKY J. - ESTEVE R. -
- Aspergillome pulmonaire en apparence primitif traité avec succès par injections intrathoraciques
J. Franç. Méd. Chir. Thor. I965, I9, 59-7I.

53 - MOLINA C. - BRUN J. - AIACHE J.M. -
- La maladie des éleveurs d'oiseaux.
Presse Méd. I969, 77, I9, 7II-7I4.

54 - MOLINA C. - BRUN J. - AIACHE J.M. -
- La maladie des éleveurs de pigeons.
J. Franç. Méd. Chir. Thor. I969, XXIII, 6, 639-648.

55 - MOLINA C. - BRUN J. - AIACHE J.M. et LE BRIS A. -
- La maladie des éleveurs d'oiseaux.
Rev. Fr. Allerg. I969, 9, 3, I3I-I4I.

56 - MOLINA C.L. -
- Le poumon et l'oiseau.
Rev. Prat. I97I, 2I, 3, 383-399.

57 - MOLINA Cl. AIACHE J.M. - BRUN J. - CHEMINAT J. Cl.
- Pneumopathies à précipitines.
IXe Journées Nationales d'allergologie, I970, 57-82.

58 - MOLINA Cl. CHEMINAT J. Cl. BRUN J. - CONDAT P. -
- L'aspergillose broncho-pulmonaire ou maladie de Hinson.
Journ. Franç. Méd. Chir. Thor. I970, I4, 7, 794-807.

59 - MONOD O. -
- A propos des aspergillomes.
Journ. Franç. Méd. Chir. Thor. I96I, I5, 529-532.

60 - MONOD O. - DIEUDONNE P. et TARDIEU P. -
- Les aspergilloses pulmonaires post-opératoires.
Journ. Fr. Méd. Chir. Thor., I964, I8, 579.

6I - MONOD O. - PESLE G. et SEGRETAIN G. -
- L'aspergillome bronchectasiant.
Presse Méd. I95I, I557.

62 - PASTEUR-VALLERY-RADOT et GIROUD P. -
- Sporomycose des pelleteurs de grains.
Bul. Mens. Soc. Méd. Hôp. Paris, I928, 52, I632-I645.

63 - PEPYS J. - LONGBOTTOM J.L. and JENKINS P.A. -
- Les pneumoconioses par poussières végétales.
Etude des antigènes extraits de poussières végétales.
Etude comparative du poumon du fermier et de l'aspergillose pulmonaire.
Lille, Méd. I964, 9, 93.

64 - PEPYS J. -
- Les réactions pulmonaires dues à l'inhalation d'antigènes organiques.
Le poumon et le coeur, I966, 22, 24I.

65 - PEPYS J. -
- Pulmonary hypersensitivity disease due to inhaled organic dust.
Ann. Int. Med. I966, 64, 943-948.

66 - PEPYS J. - RIDDELL R.W. - CITRON K.M. - CLAYTON Y.M. and SHORT E.I.
- Clinical and immunologic significance of Aspergillus Fumigatus in the sputum.
Amer. Rev. Resp. Dis. I959, 80, I67.

67 - PLESSNER M. -
- Une maladie des trieurs de plumes : la fièvre de canard.
Arch. Mal. Prod. I960, 2I, 67-69.

68 - RAYMOND G. - SLAVIN M.D. - DENNIS J. - STANCZYCK M.D. - ANDREW J. - LONIGRO M.D. and GORONWY O. - Sr M.D. BROUN
- Allergic bronchopulmonary aspergillosis. A North Amiracan rarity.
Am. Jo. of Méd. I969, 47, 306-32I.

69 - RAYMOND G. - SLAVIN M.D. - SCOTT LAIRD T. and James D. CHERRY M.D. -
- Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a child.
Journal of pediatrics, I970, 76, 3, 4I6-42I.

70 - REED C.E. - SOSMAN A. and BARBEE R.A. -
- Pigeon breeder's lung. A newly observed interstitial. pulmonary disease.
J.A.M.A., I965, I93, 26I.

7I - REEDER W.H. and GOODRICH B.E. -
- Pulmonary infiltration with eosinophilia (P.I.E. syndrom).
ann. Int. Med. I952, 36, I2I7-I240.

72 - RENON -
- Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire.
Thèse, Paris, I893, Steinnel édt.

73 - RIDDLE H.F.U. - CHANNELL S. - BLYTH W. - WEIR D.M. - LLORD M. - AMOS W. Mg. - GRANT I.W.B. -
- Allergic alvéolits in a maltworker.
Thorax, I968, 23, 27I-286.

74 - ROBERT V.P. - HUTTER M.D. - PHILIP H. - LIEBERMAN M.D. and HARVEY S. - COLLINS M.D. -
- Aspergillosis in a cancer hospital.
Cancer, I964, I7, 747-756.

75 - ROBERT A. - ZIMMERMAN M.D. and WALLACE T. - MILLER M.D.
- Pulmonary aspergillosis.
Amer. Journ. Roentgenol. I970, I09, 3, 505-5I5.

76 - SARROUY C. - COUDERT J. - SABATINI R. - AMBROISE-THOMAS P. -
- Vues actuelles sur les candidoses broncho-pulmonaires de l'enfant.
Arch. Franç. de Pédiatrie. I965, 23, 409.

77 - SCHLUETER D.P. - FINK J.N. - SOSMAN A.J. -
- Pulmonary fonction in pigeon breeder's disease. A hypersensitivity pneumonitis.
Ann. Int. Med. I969, 70, 5, 457-470.

78 - SOSMAN A.J. - BARBORIAK J.J. and REED C.E. -
- Immunologic investigation of pigeon breeder's disease.
J. Allerg. I965, 36, 2I0-2I2.

79 - STIEHM E.R. - REED C.E. - TOOLEY W.H. -
- Pigeon breeder's lung in children.
Pediatrics, 39, 904, I967.

80 - TACQUET A. - VOISIN C. - FOISSAC-GEGOUX Ph. - WATTEL F. - LELIEVRE G. - WATTRE P. -
- Le traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire et pleurale.
Les cahiers du Collège de Méd. des Hôp. de Paris, I966, 5, 320-324.

8I - UNGER J.D. - FINK J.N. and UNGER C.F. -
- Pigeon breeder's disease. A review of the roentgenegraphic pulmonary findings.
Radiol. I968, 90, 683-686.

82 - VIDAL J. - PONCET G. - MICHEL F.B. - ROBINET-LEVY M. -
- Une observation de pneumopathie due aux pigeons.
J. Méd. Montpellier, I970, 5, 55I.

83 - VOISIN C. - BIGUET J. - TRAN VAN KY P. - SCHOULLER A. - SERGEANT Y.H. et GERNEZ-RIEUX Ch.
- Aspergilloses latentes et tuberculose pulmonaire Chronique. Intérêt de la recherche systématique des précipitines sériques spécifiques chez les tuberculeux cavitaires au long cours.
Rev. Tub. 1964, 28, 1311-1317.

84 - VOISIN C. - JACOB M. - LEFEBVRE J. - TONNEL A.B. - DOUAY B.- WALBAUM S. -.
- Enquête sur la coexistence de précipitines et de réagines dans les affections respiratoires allergiques d'origine fongique.
IXe Journées Nationales d'allergologie, 1970, 111-113.

85 - WALBAUM S. et J. BIGUET. -
- La maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux.
Contribution à la connaissance des antigènes sériques.
Lille, Médical, 1971, 16, 5, 657-662.

o

o o